

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Darilin 450 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 496,3 mg di valganciclovir cloridrato corrispondenti a 450 mg di valganciclovir (come base libera).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa, di forma ovale convessa con la sigla "VGC" impressa su un lato e "450" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Darilin è indicato per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti con sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS).

Darilin è indicato per la prevenzione della malattia da CMV in pazienti CMV negativi, sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Attenzione – Al fine di evitare possibili sovradosaggi si raccomanda di attenersi strettamente alle indicazioni circa le dosi (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Il valganciclovir è metabolizzato a ganciclovir in modo rapido ed esteso dopo somministrazione orale. La dose di 900 mg due volte al giorno è terapeuticamente equivalente a ganciclovir 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa.

Dosi standard negli adulti

Trattamento di induzione della retinite da CMV:

Per pazienti con retinite da CMV in fase attiva, la dose raccomandata è 900 mg di valganciclovir (due compresse di Darilin da 450 mg) due volte al giorno per 21 giorni, assunta, quando possibile, con il cibo. Un trattamento di induzione più prolungato può aumentare il rischio di tossicità midollare (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento di mantenimento della retinite da CMV:

In seguito a trattamento di induzione, o in pazienti con retinite da CMV in fase inattiva, la dose raccomandata è 900 mg di valganciclovir (due compresse da 450 mg di Darilin) una volta al giorno, assunta quando possibile con il cibo. I pazienti nei quali la retinite peggiora possono ripetere il trattamento di induzione, tenendo presente la possibilità di resistenza virale al farmaco.

Prevenzione della malattia da CMV nel trapianto di organo solido:

Per i pazienti sottoposti a trapianto di rene, la dose raccomandata è di 900 mg (due compresse di Darilin da 450 mg) una volta al giorno, iniziando entro 10 giorni dal trapianto e proseguendo fino a

100 giorni dopo il trapianto. Si può continuare la profilassi fino a 200 giorni dopo il trapianto (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Per pazienti sottoposti a trapianto di organo solido escluso il rene, la dose raccomandata è 900 mg (due compresse di Darilin da 450 mg) una volta al giorno, iniziando entro 10 giorni dal trapianto e proseguendo fino a 100 giorni dopo il trapianto.

Quando possibile, le compresse devono essere assunte con il cibo.

Istruzioni per dosi particolari

Pazienti con funzione renale alterata:

I livelli di creatinina sierica e di clearance della creatinina devono essere attentamente controllati. Sono richiesti aggiustamenti della dose in base ai livelli di clearance della creatinina riportati nella tabella sottostante (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Una stima della clearance della creatinina (ml/min) può essere correlata alla creatinina sierica attraverso la seguente formula:

$$\text{Per gli uomini} = \frac{(140 - \text{età [anni]}) \times (\text{peso corporeo [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sierica } [\mu\text{mol/l]})}$$

Per le donne = 0,85 x valore degli uomini

CrCl (ml/min)	Dose di induzione di valganciclovir	Dose di mantenimento/prevenzione di valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 compresse) due volte al giorno	900 mg (2 compresse) una volta al giorno
40 – 59	450 mg (1 compressa) due volte al giorno	450 mg (1 compressa) una volta al giorno
25 – 39	450 mg (1 compressa) una volta al giorno	450 mg (1 compressa) ogni due giorni
10 – 24	450 mg (1 compressa) ogni due giorni	450 mg (1 compressa) due volte alla settimana
< 10	non raccomandato	non raccomandato

Pazienti sottoposti a emodialisi:

Per pazienti in emodialisi (CrCl < 10 ml/min) non può essere raccomandata alcuna dose. Darilin compresse rivestite con film non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con alterata funzione epatica:

La sicurezza e l'efficacia di Darilin compresse non sono state studiate in pazienti con alterata funzione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Darilin in pazienti pediatrici non è stata stabilita da studi clinici adeguati e ben controllati. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia.

Pazienti anziani:

La sicurezza e l'efficacia non sono state determinate in questa popolazione di pazienti.

Pazienti con grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia:

Vedere paragrafo 4.4 prima di iniziare la terapia.

Se si verifica una significativa riduzione della conta di cellule ematiche durante la terapia con Darilin, si deve prendere in considerazione il trattamento con fattori di crescita emopoietici e/o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Darilin è somministrato per via orale, e quando possibile, deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Le compresse non devono essere rotte o frantumate. Poiché Darilin è considerato potenzialmente teratogeno e carcinogeno per l'uomo, deve essere posta attenzione nel maneggiare compresse rotte (vedere paragrafo 4.4). Evitare il contatto diretto della pelle e delle membrane mucose con le compresse rotte o frantumate. Se si verificasse un contatto del genere, lavare accuratamente con acqua e sapone e sciacquare con cura gli occhi con acqua sterile o con acqua corrente se quella sterile non è disponibile.

4.3 Controindicazioni

Darilin è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a valganciclovir, ganciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Data la somiglianza di struttura chimica di valganciclovir (principio attivo di Darilin), aciclovir e valaciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata tra questi farmaci. Quindi Darilin è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità ad aciclovir o valaciclovir.

Darilin è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare il trattamento con valganciclovir, i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto. In studi animali valganciclovir è risultato mutageno, teratogeno, e causa di aspermatogenesi, carcinogeno e soppressore della fertilità femminile. Darilin, pertanto, deve essere considerato per l'uomo un potenziale teratogeno e carcinogeno con la potenzialità di causare difetti alla nascita e neoplasie (vedere paragrafo 5.3). È anche molto probabile che Darilin causi la temporanea o definitiva inibizione della spermatogenesi. Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del farmaco, a meno di non avere l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

Valganciclovir può causare carcinogenicità e tossicità a livello riproduttivo a lungo termine.

In pazienti trattati con Darilin (e ganciclovir) sono state osservate grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depressione del midollo osseo e anemia aplastica. La terapia non deve essere iniziata se la conta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/ μ l o la conta delle piastrine è inferiore a 25000/ μ l o il livello di emoglobina è inferiore a 8 g/dl (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Quando la profilassi si estende oltre i 100 giorni, si deve considerare la possibilità che si sviluppino leucopenia e neutropenia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Darilin deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con anamnesi di emocitopenia farmaco-correlata e in pazienti sottoposti a radioterapia.

Durante la terapia si raccomanda di effettuare un monitoraggio della conta completa delle cellule ematiche e delle piastrine. In pazienti con alterata funzione renale deve essere effettuato un più frequente monitoraggio della conta delle cellule ematiche. In pazienti con grave leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia deve considerarsi l'impiego di fattori di crescita emopoietici e/o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.2).

La biodisponibilità di ganciclovir dopo la somministrazione di una dose singola di 900 mg di valganciclovir è pari a circa il 60%, paragonata ad un 6% circa di biodisponibilità dopo la somministrazione orale di 1000 mg di ganciclovir (come capsule). Una esposizione eccessiva a ganciclovir può essere associata a eventi avversi potenzialmente letali. Di conseguenza si raccomanda stretta aderenza allo schema posologico quando viene istituita la terapia, al passaggio dal regime di induzione al regime di mantenimento, e nei pazienti che passano dalla terapia con ganciclovir orale a valganciclovir poiché Darilin non può sostituire la capsule di ganciclovir su una base uno a uno. I pazienti che cambiano terapia da ganciclovir capsule devono essere avvertiti del rischio di sovradosaggio in caso di assunzione di un numero di compresse di Darilin maggiore di quello prescritto (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

In pazienti con alterata funzione renale, sono necessari aggiustamenti della dose sulla base della clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti in emodialisi Darilin compresse rivestite con film non deve essere usato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono state segnalate convulsioni. Darilin non deve essere usato insieme a imipenem-cilastatina a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con Darilin e a) didanosina, b) farmaci mielosoppressivi (ad esempio zidovudina), o c) sostanze che alterano la corretta funzione renale devono essere attentamente monitorati per segnali di ulteriore tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Lo studio clinico controllato che ha utilizzato valganciclovir per la profilassi della malattia da CMV nel trapianto, come riportato in dettaglio al paragrafo 5.1, non ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di polmone o di intestino. Quindi l'esperienza in questo tipo di pazienti è limitata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni di farmaci con valganciclovir

Studi di interazione farmacologica con altri farmaci *in vivo* non sono stati effettuati con Darilin. Poiché Darilin è metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir, sono attese le stesse interazioni farmacologiche associate a ganciclovir.

Interazioni di farmaci con ganciclovir

Imipenem-cilastatina

Sono state segnalate convulsioni in pazienti che assumevano contemporaneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina. Questi farmaci non devono essere utilizzati contemporaneamente a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid

Il probenecid somministrato insieme a ganciclovir orale determina una riduzione (20%) statisticamente significativa della clearance renale di ganciclovir con conseguente aumento (40%) statisticamente significativo dell'esposizione. Questi cambiamenti sono risultati in accordo con un meccanismo di interazione che determina una competizione per la secrezione tubulare renale. Pertanto pazienti che assumono probenecid e Darilin devono essere strettamente monitorati per la tossicità da ganciclovir.

Trimetoprim

Non si sono osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando trimetoprim e ganciclovir orale sono stati somministrati in associazione. Tuttavia è possibile un potenziamento della tossicità poiché entrambi i farmaci sono noti per essere mielosoppressivi, e quindi entrambi i farmaci possono essere somministrati contemporaneamente solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Micofenolato mofetile

Dal momento che sia il micofenolato mofetile (MMF) che il ganciclovir possono indurre neutropenia e leucopenia, è necessario un monitoraggio dei pazienti per controllare la tossicità additiva.

Stavudina

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative quando stavudina e ganciclovir orale sono stati somministrati in associazione.

Zidovudina

Quando zidovudina è stata somministrata in presenza di ganciclovir orale si è osservato un lieve (17%) ma statisticamente significativo incremento dell'AUC della zidovudina. Quando somministrato con zidovudina, sono state osservate inoltre concentrazioni di ganciclovir tendenzialmente inferiori anche se non in modo statisticamente significativo. Tuttavia, poiché sia ganciclovir che zidovudina hanno la potenzialità di causare neutropenia e anemia, alcuni pazienti possono non tollerare la somministrazione concomitante di entrambi i farmaci a dosi piene (vedere paragrafo 4.4).

Didanosina

Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando questo farmaco è stato somministrato contemporaneamente a ganciclovir (sia per via orale che endovenosa). Un aumento dell'AUC di didanosina compreso tra l'84% e il 124% è stato osservato con somministrazioni orali di ganciclovir di 3 g/die e 6 g/die; e analogamente è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina tra il 38% e il 67% con dosi di 5 mg/kg/die e 10 mg/kg/die di ganciclovir somministrato per via endovenosa. Non è stato osservato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'eventuale comparsa di tossicità da didanosina (vedere paragrafo 4.4).

Altri antiretrovirali (compresa la terapia per l'HIV, HBV/HCV)

A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti di ganciclovir e altri antivirali per l'inibizione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o HBV/HCV, sembra improbabile che ci sia un effetto sinergico o antagonistico sull'attività di ganciclovir o di altri antivirali. L'interazione metabolica potenziale di valganciclovir o ganciclovir è bassa a causa del mancato coinvolgimento del citocromo P450 nel metabolismo sia del valganciclovir che del ganciclovir. Inoltre, ganciclovir non è un substrato della P-glicoproteina, né influisce sull'UDP-glucuronosiltransferasi (enzima UGT). Pertanto, sono considerate improbabili interazioni metaboliche e sul trasporto dei farmaci di valganciclovir o ganciclovir con le seguenti classi di antivirali:

- inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), ad esempio rilpivirina, etravirina, efavirenz
- inibitori delle proteasi (PI), ad esempio darunavir, boceprevir e telaprevir
- inibitori dell'entrata (inibitori della fusione e antagonisti del co-recettore CCR5), ad esempio enfuvirtide e maraviroc
- inibitore dell'HIV-integrasi (INSTI), ad esempio raltegravir.

Poiché il ganciclovir è escreto per via renale tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (paragrafo 5.2), la co-somministrazione di valganciclovir con farmaci antivirali che condividono il percorso della secrezione tubulare può modificare le concentrazioni plasmatiche di valganciclovir e/o del farmaco co-somministrato. Alcuni esempi includono inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) (compresi quelli utilizzati per la terapia HBV), ad esempio lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir ed entecavir. La clearance renale di ganciclovir può essere inibita anche a causa di nefrotossicità causata da farmaci quali cidofovir, foscarnet, NRTI (ad esempio tenofovir, adefovir). L'uso concomitante di valganciclovir con uno di questi farmaci deve essere considerato solo nel caso in cui i potenziali benefici superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Altre potenziali interazioni farmacologiche

La tossicità può essere aumentata quando valganciclovir è somministrato contemporaneamente, o assunto immediatamente prima o dopo, ad altri farmaci che inibiscono la replicazione di popolazioni cellulari in rapida divisione come avviene nel midollo osseo, nei testicoli e negli strati germinali della

pelle e della mucosa gastrointestinale. Esempi di questi tipi di farmaci sono dapsonsone, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetoprim/sulfamidici, analoghi nucleosidici, idrossiurea e interferone pegolato/ribavirina (con o senza boceprevir e telaprevir).

L'uso concomitante di valganciclovir con tutti questi farmaci deve essere considerato solo nel caso in cui i potenziali benefici superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione nei maschi e nelle femmine

Le donne in età fertile devono essere avvertite di utilizzare, durante il trattamento, metodi contraccettivi efficaci. Gli uomini devono essere informati sulla necessità di impiegare contraccettivi di barriera durante e per almeno i 90 giorni successivi al trattamento con Darilin, a meno che non siano sicuri che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di Darilin in gravidanza. Il metabolita attivo ganciclovir diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Sulla base del suo meccanismo d'azione farmacologica e della tossicità riproduttiva osservata negli studi con ganciclovir sugli animali (vedere paragrafo 5.3) vi è il rischio teorico di teratogenicità nell'uomo.

Darilin non deve essere usato in gravidanza a meno che i benefici terapeutici per la madre superino i potenziali rischi di danno teratogeno per il feto.

Allattamento

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma non è possibile escludere la possibilità che ganciclovir venga escreto nel latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato. Perciò l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di valganciclovir sulla fertilità nell'uomo. Studi sulla fertilità non sono stati ripetuti con valganciclovir a causa della conversione rapida ed estesa di valganciclovir a ganciclovir nel corpo. Ganciclovir è associato a fertilità ridotta negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Con l'impiego di Darilin e/o ganciclovir sono state segnalate convulsioni, sedazione, capogiro, atassia e/o confusione. Se si verificano, tali sintomi possono influire sulle attività che richiedono vigilanza quali la guida e l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir che viene metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir dopo somministrazione orale. Gli effetti indesiderati noti associati all'utilizzo di ganciclovir si può prevedere che si verifichino anche con valganciclovir. Tutti gli effetti indesiderati osservati nel corso degli studi clinici con valganciclovir sono stati precedentemente osservati con ganciclovir. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate dopo somministrazione di valganciclovir negli adulti sono la neutropenia, l'anemia e la diarrea.

Valganciclovir è associato a un rischio di diarrea superiore rispetto al ganciclovir endovena. Inoltre valganciclovir è associato a un maggior rischio di neutropenia e leucopenia rispetto a ganciclovir orale.

Una grave neutropenia (ANC < 500 cellule/ μ l) è riscontrata più frequentemente in pazienti affetti da AIDS con retinite da CMV trattati con valganciclovir che in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido trattati con valganciclovir.

Nella tabella seguente è riportata la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici con valganciclovir, ganciclovir per via orale o ganciclovir per via endovenosa. Le reazioni avverse elencate sono state segnalate nel corso di studi clinici per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da CMV in pazienti con AIDS, o per la profilassi della malattia da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene o cuore. Nella tabella il termine (grave) tra parentesi indica che la reazione avversa è stata segnalata nei pazienti con un'intensità sia lieve/moderata sia grave/potenzialmente letale con quella specifica frequenza.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema corporeo	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)
Infezioni e infestazioni		Candidiasi orale, sepsi (batteriemia, viremia), celluliti, infezioni delle vie urinarie		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia (grave), anemia	Anemia grave, trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia (grave)	Insufficienza midollare	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto, anoressia		
Disturbi psichiatrici		Depressione, ansia, confusione, pensieri anormali	Agitazione, disturbi psicotici, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, insonnia, disgeusia (alterazione del gusto), ipoestesia, parestesia, neuropatia periferica, capogiri, convulsione	Tremore	
Patologie dell'occhio		Edema maculare, distacco retinico, mosche volanti, dolore oculare	Disturbi visivi, congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Otalgia	Perdita dell'udito	
Patologie cardiache			Aritmia	
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Tosse		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Nausea, vomito, dolore addominale, dolore addome superiore,	Distensione dell'addome, ulcerazione	

		dispepsia, costipazione, flatulenza, disfagia	della bocca, pancreatite	
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale (grave), fosfatasi alcalina ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata	Alanina aminotransferasi aumentata	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, sudorazione notturna, prurito	Alopecia, orticaria, cute secca	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Dolore dorsale, mialgia, artralgia, spasmi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Clearance renale della creatinina ridotta, danno renale	Ematuria, insufficienza renale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infertilità maschile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, piressia, brividi, dolore, dolore toracico, malessere, astenia		
Esami diagnostici		Peso diminuito, creatinina ematica aumentata		

La trombocitopenia grave può essere associata a sanguinamento potenzialmente pericoloso per la vita.

Il distacco della retina è stato riportato solo in pazienti affetti da AIDS trattati con Darilin per la retinite da CMV.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati molto limitati sull'esposizione a valganciclovir (vedere anche paragrafi 5.1 e 5.2). La tabella di seguito fornisce una sintesi di tutti gli eventi avversi che si sono verificati in più del 10% (molto comuni) su tutta la popolazione pediatrica in trattamento:

Sistema corporeo	Eventi avversi molto comuni segnalati negli studi clinici
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, neutropenia
Patologie vascolari	Ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Infezioni delle vie respiratorie superiori
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito, costipazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, rigetto di trapianto

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze di sovradosaggio con Valganciclovir

Un adulto ha sviluppato una depressione midollare fatale (aplasia midollare) dopo diversi giorni di terapia con dosi almeno 10 volte superiori a quelle raccomandate in pazienti con alterazione della funzione renale (diminuzione della clearance della creatinina).

È possibile che un sovradosaggio di valganciclovir possa anche portare ad un aumento della tossicità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In pazienti che ricevono un sovradosaggio di valganciclovir, l'emodialisi e l'idratazione possono essere di beneficio nel ridurre i livelli plasmatici circolanti del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Esperienze di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa

Durante studi clinici e durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa. In alcuni di questi casi non sono stati riferiti eventi avversi. La maggior parte dei pazienti ha presentato uno o più dei seguenti eventi avversi:

- *Tossicità ematologica*: pancitopenia, depressione midollare, aplasia midollare, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Tossicità epatica*: epatiti, disordini della funzione epatica.
- *Tossicità renale*: peggioramento dell'ematuria in un paziente con una preesistente alterazione della funzione renale, insufficienza renale acuta, aumento della creatinina.
- *Tossicità gastrointestinale*: dolore addominale, diarrea, vomito.
- *Tossicità neurologica*: tremore generalizzato, convulsioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi, esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05A B14.

Meccanismo d'azione

Valganciclovir è un L-estere valilico (profarmaco) del ganciclovir. Dopo somministrazione orale il valganciclovir è metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir dalle esterasi intestinali ed epatiche. Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione di herpes virus *in vitro* e *in vivo*. I virus umani sensibili includono il citomegalovirus (HCMV), herpes simplex 1 e 2 (HSV 1 e 2), herpes virus umani -6, -7 e -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) e virus dell'epatite B (HBV).

Nelle cellule infettate dal CMV il ganciclovir è inizialmente fosforilato a ganciclovir monofosfato per mezzo della protein chinasi virale, pUL97. Un'ulteriore fosforilazione per mezzo delle chinasi cellulari porta alla formazione di ganciclovir trifosfato che viene metabolizzato lentamente a livello intracellulare. Il metabolismo trifosfato è stato verificato dopo rimozione del ganciclovir extracellulare in cellule infette da HSV e da HCMV con emivita rispettivamente di 18 ore e tra 6 e 24 ore. Dato che la fosforilazione è in gran parte dipendente dalla chinasi virale, la fosforilazione del ganciclovir avviene principalmente nelle cellule infette dal virus.

L'attività virustatica del ganciclovir è dovuta all'inibizione della sintesi del DNA virale attraverso: (a) l'inibizione competitiva dell'incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA per mezzo della DNA polimerasi e (b) l'incorporazione del ganciclovir trifosfato nel DNA virale che provoca l'interruzione o una notevole limitazione dell'allungamento ulteriore di DNA virale.

Attività antivirale

L'attività anti-virale *in vitro* misurata come IC₅₀ di ganciclovir contro il CMV è compresa tra 0,08 µM (0,02 µg/ml) e 14 µM (3,5 µg/ml).

L'effetto clinico antivirale di Darilin è stato dimostrato nel trattamento di pazienti con AIDS con retinite da CMV di nuova diagnosi. Il rilascio del CMV nelle urine è risultato diminuito dal 46 % (32/69) riscontrato nei pazienti all'inizio dello studio fino al 7 % (4/55) ottenuto nei pazienti dopo quattro settimane di trattamento con Darilin.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento della retinite da CMV:

In uno studio, pazienti con retinite da CMV di nuova diagnosi sono stati randomizzati a una terapia di induzione sia con Darilin 900 mg due volte al giorno che con ganciclovir 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. La proporzione di pazienti con progressione fotografica della retinite da CMV alla 4^a settimana è risultata paragonabile nei due gruppi di trattamento, 7/70 e 7/71 pazienti con progressione nel gruppo ganciclovir e.v. e nel gruppo valganciclovir rispettivamente.

Dopo trattamento di induzione, tutti i pazienti nello studio hanno ricevuto un trattamento di mantenimento con Darilin alla dose di 900 mg una volta al giorno. Il tempo medio (mediano) dalla randomizzazione alla progressione di retinite da CMV nel gruppo trattato con Darilin prima in induzione e poi in mantenimento è risultato pari a 226 (160) giorni, mentre nel gruppo trattato con ganciclovir per via endovenosa in induzione e poi in mantenimento con Darilin è risultato pari a 219 (125) giorni.

Prevenzione della malattia da CMV nel trapianto:

È stato condotto uno studio clinico in doppio cieco, double dummy, di confronto con farmaco attivo in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, epatico e renale (nello studio non sono stati inclusi pazienti sottoposti a trapianto polmonare e gastrointestinale) ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-) che hanno ricevuto Darilin (900 mg una volta al giorno) o ganciclovir per via orale (1000 mg tre volte al giorno) entro 10 giorni dal ricevimento del trapianto fino a 100 giorni dopo il trapianto. L'incidenza della malattia da CMV (sindrome da CMV + malattia invasiva tissutale) è stata, durante i primi 6 mesi post-trapianto, del 12,1 % nel braccio con Darilin (n=239) verso il 15,2 % nel braccio con ganciclovir orale (n=125). La grande maggioranza dei casi si è verificata in seguito alla cessazione della profilassi (dopo il giorno 100), e i casi nel braccio con valganciclovir si sono manifestati mediamente più tardi rispetto a quelli nel braccio con ganciclovir orale. L'incidenza del rigetto acuto nei primi 6 mesi è stata del 29,7 % nei pazienti randomizzati a valganciclovir in confronto al 36,0 % nel braccio con ganciclovir orale. L'incidenza della perdita dell'organo trapiantato, che ha interessato lo 0,8 % dei pazienti, è stata equivalente nei due bracci.

È stato condotto uno studio clinico in doppio cieco verso placebo in 326 pazienti sottoposti a trapianto di rene ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-) per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'estensione della profilassi con Darilin per la malattia da CMV da 100 a 200 giorni dopo il trapianto. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere Darilin compresse (900 mg una volta al giorno) entro 10 giorni dal trapianto, sia fino a 200 giorni post-trapianto sia fino a 100 giorni post-trapianto seguiti da 100 giorni di placebo.

La proporzione dei pazienti che hanno sviluppato la malattia da CMV nei primi 12 mesi dopo il trapianto è indicata nella tabella sottostante.

Percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene con malattia da CMV¹, popolazione ITT a 12 mesi^A

	Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 100 giorni (N = 163)	Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 200 giorni (N = 155)	Differenze tra i gruppi di trattamento
Pazienti con malattia da CMV confermata o presunta ²	71 (43.6%) [35.8% ; 51.5%]	36 (23.2%) [16.8% ; 30.7%]	20.3% [9.9% ; 30.8%]
Pazienti con malattia da CMV confermata	60 (36.8%) [29.4% ; 44.7%]	25 (16.1%) [10.7% ; 22.9%]	20.7% [10.9% ; 30.4%]

¹ La malattia da CMV è definita sia come sindrome da CMV sia come infezione tissutale da CMV. ² La malattia da CMV confermata è un caso clinicamente confermato di malattia da CMV. Si considerano pazienti con malattia presunta da CMV se non c'è stata valutazione alla 52^a settimana e non c'è stata conferma di malattia da CMV prima di tale momento.

^A I risultati riscontrati fino a 24 mesi sono stati in linea con quelli a 12 mesi: la malattia da CMV confermata o presunta è stata del 48% nel braccio di trattamento di 100 giorni verso il 34.2% nel braccio di trattamento di 200 giorni; la differenza tra i due gruppi di trattamento era del 14.3% [3.2 %; 25.3%].

Un numero significativamente minore di pazienti ad alto rischio, che hanno subito trapiantato di rene, hanno sviluppato la malattia da CMV in seguito alla profilassi per CMV con Darilin fino a 200 giorni dopo il trapianto rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la profilassi per CMV con Darilin fino a 100 giorni dopo il trapianto.

Sia la percentuale di sopravvivenza dell'organo trapiantato che l'incidenza del rigetto acuto confermato da biopsia è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento. La percentuale di sopravvivenza dell'organo trapiantato a 12 mesi post-trapianto è stata del 98.2% (160/163) per il regime posologico da 100 giorni e 98.1% (152/155) per il regime posologico da 200 giorni. Fino a 24 mesi post-trapianto sono stati segnalati altri quattro casi di perdita dell'organo trapiantato, tutti nel gruppo di trattamento da 100 giorni. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia a 12 mesi post-trapianto è stata del 17.2% (28/163) per il regime posologico da 100 giorni e di 11.0% (17/155) per il regime posologico da 200 giorni. Fino a 24 mesi post-trapianto, un caso aggiuntivo è stato segnalato nel gruppo di trattamento da 200 giorni.

Resistenza virale

In seguito alla somministrazione cronica di valganciclovir si possono sviluppare virus resistenti a ganciclovir per mezzo della selezione di mutazioni del gene della chinasi virale (UL97) responsabile della monofosforilazione di ganciclovir e/o del gene della polimerasi virale (UL54). In isolati clinici, sette sostituzioni usuali a carico del gene UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sono le sostituzioni associate alla resistenza a ganciclovir più frequentemente riportate. Virus contenenti mutazioni a livello del gene UL97 sono resistenti al solo ganciclovir, mentre virus con la mutazione a livello del gene UL54 sono resistenti a ganciclovir ma possono avere una resistenza crociata nei confronti di altri antivirali che agiscono anch'essi sulla polimerasi virale.

Trattamento della retinite da CMV:

L'analisi genotipica del CMV in isolati di leucociti polimorfonucleati (PMNL) provenienti da 148 pazienti con retinite da CMV, arruolati in uno studio clinico, ha mostrato che dopo 3, 6, 12 e 18 mesi di trattamento con valganciclovir si osservava la presenza di mutazioni a livello del gene UL97 nel 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % e 15,3 % dei casi rispettivamente.

Prevenzione della malattia da CMV nei trapiantati:

Studio di confronto con trattamento attivo

È stata studiata la resistenza mediante l'analisi genotipica del CMV in campioni PMNL raccolti i) al giorno 100 (al termine della profilassi) e ii) in caso di sospetta malattia da CMV fino a 6 mesi dopo il trapianto. Dei 245 pazienti randomizzati al trattamento con valganciclovir, 198 campioni, raccolti al giorno 100, sono risultati disponibili per il test e non sono state osservate mutazioni resistenti al ganciclovir. Ciò in confronto alle 2 mutazioni resistenti al ganciclovir rilevate nei 103 campioni testati (1,9 %) relativi ai pazienti del braccio di confronto con ganciclovir orale.

Dei 245 pazienti randomizzati al trattamento con valganciclovir, sono stati testati i campioni relativi a 50 pazienti con sospetta malattia da CMV e non sono state osservate mutazioni resistenti. Dei 127 pazienti randomizzati nel braccio di confronto con ganciclovir sono stati testati campioni relativi a 29 pazienti con sospetta malattia da CMV e sono state rilevate 2 mutazioni resistenti con una incidenza della resistenza pari a 6,9 %.

Studio di estensione della profilassi da 100 a 200 giorni dopo il trapianto

L'analisi genotipica è stata eseguita sui geni UL54 e UL97 derivati da virus estratti da 72 pazienti che hanno incontrato i criteri di resistenza durante l'analisi: pazienti che manifestavano una carica virale positiva (> 600 copie/ml) alla fine della profilassi e/o pazienti che avevano confermato la malattia da CMV fino a 12 mesi (52 settimane) dopo il trapianto. Tre pazienti in ciascun gruppo di trattamento hanno avuto una mutazione nota di resistenza al ganciclovir.

Popolazione pediatrica

Uno studio di fase II di farmacocinetica e di sicurezza condotto in pazienti pediatrici (età compresa tra i 4 mesi e i 16 anni, n= 63) riceventi un trapianto di organo solido in trattamento con valganciclovir una volta al giorno per 100 giorni secondo l'algoritmo di dosaggio ha evidenziato esposizioni simili a quelle osservate nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.2). Il follow up dopo il trattamento è stato di 12 settimane. La condizione sierologica CMV D/R al basale è stata D+/R- nel 40%, D+/R+ nel 38%, D-/R+ nel 19% e D-/R- nel 3% dei casi. La presenza di CMV virus è stata segnalata in 7 pazienti. Le reazioni avverse al farmaco osservate sono state di natura simile a quelle osservate nella popolazione adulta (vedere paragrafo 4.8). Questi dati sono troppo limitati per consentire conclusioni relative all'efficacia e raccomandazioni posologiche per i pazienti pediatrici.

La farmacocinetica e la sicurezza di una singola dose di valganciclovir (intervallo della dose 14-16-20 mg/kg/dose) è stata studiata in 24 neonati (età 8-34 giorni) con malattia sintomatica congenita da CMV (vedere paragrafo 5.2). I neonati hanno ricevuto 6 settimane di trattamento antivirale, laddove 19 dei 24 pazienti hanno ricevuto fino a 4 settimane di trattamento con valganciclovir orale, nelle 2 settimane rimanenti hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa. I 5 pazienti rimanenti hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa per la maggior parte del tempo del periodo di studio. Questa indicazione di trattamento non è attualmente raccomandata per valganciclovir. Il disegno dello studio ed i risultati ottenuti sono troppo limitati per consentire conclusioni appropriate di efficacia e sicurezza su valganciclovir.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di valganciclovir sono state valutate in pazienti HIV e CMV sieropositivi, in pazienti con AIDS e retinite da CMV e in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.

Assorbimento

Valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir. Viene ben assorbito dal tratto gastrointestinale e metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir a livello della parete intestinale e del fegato. L'esposizione sistemica a ganciclovir è transitoria e ridotta. La biodisponibilità di ganciclovir a partire da dosi orali di valganciclovir è approssimativamente del 60 % nell'insieme delle popolazioni di pazienti studiate e la risultante esposizione a ganciclovir è simile a quella che si ottiene dopo somministrazione endovenosa (vedere sotto). Per confronto, la biodisponibilità di ganciclovir dopo somministrazione di 1000 mg di ganciclovir orale (come capsule) è pari al 6-8 %.

Valganciclovir in pazienti HIV positivi e CMV positivi:

L'esposizione sistemica di pazienti positivi all'HIV e al CMV dopo somministrazione di ganciclovir due volte al giorno e valganciclovir per una settimana è:

Parametro	Ganciclovir (5 mg/kg, e.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0-12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

È stato dimostrato che l'efficacia di ganciclovir nell'allungare il tempo alla progressione della retinite da CMV si correla con l'esposizione sistemica (AUC).

Valganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido:

L'esposizione sistemica del ganciclovir allo stato stazionario, in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, dopo somministrazione giornaliera orale di ganciclovir e valganciclovir è la seguente:

Parametro	Ganciclovir (1000 mg 3 volte al giorno) n = 82	Valganciclovir (900 mg 1 volta al giorno) n = 161
		Ganciclovir
AUC (0-24 h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
Cmax (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

L'esposizione sistemica di ganciclovir nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore, rene e fegato è risultata simile dopo somministrazione orale di valganciclovir secondo l'algoritmo che correla il dosaggio con la funzionalità renale.

Effetto del cibo:

La proporzionalità della dose relativamente all'AUC di ganciclovir in seguito alla somministrazione di valganciclovir a dosi comprese tra 450 e 2625 mg è stata dimostrata solo a stomaco pieno. Quando ganciclovir è stato somministrato con il cibo alla dose raccomandata di 900 mg si sono osservati aumenti sia dell'AUC di ganciclovir (circa 30 %) che dei valori medi di C_{max} di ganciclovir (circa 14 %) rispetto alla condizione di digiuno. Anche la variabilità interindividuale di esposizione a ganciclovir diminuisce quando Darilin è assunto con il cibo. Negli studi clinici Darilin è stato somministrato solo con il cibo. Pertanto viene raccomandato di assumere Darilin con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

A causa della rapida conversione di valganciclovir in ganciclovir, non è stato determinato il legame proteico di valganciclovir. Il legame proteico di ganciclovir è risultato pari all'1-2 % per concentrazioni comprese tra 0,5 e 51 µg/ml. Il volume di distribuzione (V_d) allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa di ganciclovir è risultato pari a $0,680 \pm 0,161$ l/kg (n=114).

Biotrasformazione

Valganciclovir è rapidamente e largamente metabolizzato a ganciclovir; non sono stati identificati altri metaboliti. Dopo somministrazione orale di ganciclovir marcato (1000 mg in singola dose) nessun metabolita ha rappresentato più dell'1-2 % di radioattività ritrovata nelle urine e nelle feci.

Eliminazione

Dopo somministrazione di Darilin, la più importante via di eliminazione di valganciclovir è rappresentata dall'escrezione renale come ganciclovir attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La clearance renale rappresenta l'81,5 % ± 22 % (n=70) della clearance sistemica di ganciclovir. Un'analisi post-hoc secondo il metodo bayesiano stima per la popolazione che la clearance apparente media di ganciclovir in pazienti con $CrCl > 60$ ml/min è pari a $14,05 \pm 4,13$ l/h. Nei pazienti con insufficienza renale, la clearance apparente media di ganciclovir è pari a $8,46 \pm 1,67$ l/h ($CrCl$ tra 40 e 60 ml/min) e $7,00 \pm 1,08$ l/h ($CrCl$ tra 25 e 40 ml/min).

L'emivita del ganciclovir derivato da valganciclovir è di $4,1 \pm 0,9$ ore nei pazienti HIV e CMV positivi.

Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari

Pazienti con funzione renale alterata

La diminuita funzione renale ha portato ad una diminuzione della clearance di ganciclovir a partire da valganciclovir con conseguente aumento dell'emivita terminale. Perciò per pazienti con alterata funzione renale è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti in emodialisi

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi non è possibile raccomandare la dose di Darilin 450 mg compresse rivestite con film. Questo perché una dose individuale di Darilin richiesta per questi pazienti è inferiore alla dose contenuta nella compressa da 450 mg. Per tale ragione, Darilin compresse rivestite con film non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti con funzione epatica alterata

La sicurezza e l'efficacia di Darilin compresse rivestite con film in pazienti con alterata funzione epatica non sono state studiate. L'alterata funzione epatica non dovrebbe avere influenza sulla farmacocinetica del ganciclovir dal momento che è escreto per via renale, quindi non c'è nessuna particolare raccomandazione in merito alla dose da somministrare.

Pazienti con fibrosi cistica

In uno studio di fase I di farmacocinetica condotto in pazienti sottoposti a trapianto polmonare affetti o meno da fibrosi cistica (FC), 31 pazienti (16 CF/15 non-CF) hanno ricevuto la profilassi post-trapianto con 900 mg/die di Darilin. Lo studio ha evidenziato che la fibrosi cistica non ha avuto un'influenza statisticamente significativa sull'esposizione sistemica media al ganciclovir nei pazienti con trapianto polmonare. L'esposizione di ganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare è paragonabile a quella che ha dimostrato un'efficacia nella prevenzione della malattia da CMV in altri soggetti sottoposti a trapianto di organo solido.

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase II di farmacocinetica e di sicurezza condotto in pazienti pediatrici (età compresa tra i 4 mesi e i 16 anni, n = 63) riceventi un trapianto di organo solido valganciclovir è stato somministrato una volta al giorno per 100 giorni. I parametri di farmacocinetica sono risultati simili per tipo di organo ed intervallo di età e sovrapponibili a quelli osservati nella popolazione adulta. Il modello farmacocinetico di popolazione ha suggerito che la biodisponibilità è stata circa del 60%. La clearance è stata positivamente influenzata dall'area di superficie corporea e dalla funzione renale. La clearance totale media è stata di 5.3 l/h (88,3 ml/min) per un paziente con clearance di creatinina di 70,4 ml/min. La tabella seguente mostra i valori medi di C_{max} , $t_{1/2}$ e AUC comprendenti le deviazioni standard per i gruppi rilevanti di età pediatrica confrontati con i dati osservati nella popolazione adulta:

Parametri farmacocinetici	Adulti*		Bambini	
	≥ 18 anni (n=160)	≤ 2 anni (n=17)	> 2 - < 12 anni (n=21)	≥ 12 anni (n=25)
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
C _{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Estratto dal report dello studio PV 16000

La monosomministrazione giornaliera di Darilin è stata basata sulla superficie corporea (BSA) e sulla clearance della creatinina (CrCl) derivata dalla formula modificata di Schwartz ed è stata calcolata usando l'equazione sotto riportata:

dose pediatrica (mg) = 7 x BSA x CrCl (calcolata utilizzando la formula modificata di Schwartz)
dove

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{altezza (cm)} \times \text{peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz Clearance creatinina (ml / min / 1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{altezza (cm)}}{\text{Creatininasierica (mg / dl)}}$$

dove k = 0,45 per i pazienti di età < 2 anni, 0,55 per i maschi di età compresa tra i 2 e < 13 anni e le femmine di età compresa tra i 2 e i 16 anni, e 0,7 per i maschi di età compresa tra i 13 e i 16 anni.

La dose non deve superare quella per adulti di 900 mg. In aggiunta, se la clearance della creatinina calcolata con la formula di Schwartz supera i 150 ml/min/1,73m², allora deve essere usato

nell'equazione un valore massimo di 150 ml/min/1.73m². Da notare che l'algoritmo di dosaggio pediatrico è stato sviluppato sulla base solo di dati di farmacocinetica e non è stata verificato in studi di efficacia e sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

È stata anche valutata la farmacocinetica di ganciclovir in 24 neonati di età compresa tra 8 e 34 giorni con malattia sintomatica congenita da CMV. Tutti i pazienti hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa 6 mg/kg due volte al giorno. I pazienti sono stati quindi trattati con valganciclovir orale, dove la dose della polvere per soluzione orale di valganciclovir variava da 14 mg/kg a 20 mg/kg due volte al giorno. Una dose di 16 mg/kg due volte al giorno di polvere per soluzione orale di valganciclovir ha determinato esposizioni sovrapponibili a ganciclovir come ganciclovir 6 mg/kg somministrato per via endovenosa due volte al giorno in neonati, e ha anche raggiunto esposizioni di ganciclovir simili a quelle determinate dalla dose efficace somministrata per via endovenosa di 5 mg/kg negli adulti. La tabella seguente mostra i valori medi di AUC, C_{max}, e t_{1/2} comprese le deviazioni standard confrontati con i dati ottenuti nella popolazione adulta:

Parametri farmacocinetici	Adulti		Neonati
	5 mg/kg GAN Dose singola (n=8)	6 mg/kg GAN Due volte al giorno (n=19)	16 mg/kg VAL Due volte al giorno (n=19)
AUC _{0-∞} (mg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-
AUC _{12h} (mg.h/l)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04
t _{1/2} (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26

GAN = Ganciclovir, e.v.

VAL = Valganciclovir, orale

Il modello di farmacocinetica ha suggerito che il tipico valore di clearance (l/h), volume di distribuzione (l) e biodisponibilità di ganciclovir nei neonati è stato di 0,146 x peso^{1,68}, 1,15 x peso, e del 54%, rispettivamente. Questi dati sono troppo limitati per consentire conclusioni relative a raccomandazioni di efficacia e di posologia nei pazienti pediatrici con infezione congenita da CMV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Valganciclovir è un profarmaco del ganciclovir, pertanto quanto osservato con ganciclovir si applica analogamente a valganciclovir. La tossicità del valganciclovir negli studi preclinici di sicurezza è risultata la stessa di ganciclovir ed è stata indotta a livelli di esposizione a ganciclovir paragonabili o inferiori a quelli utilizzati nell'uomo con la dose di induzione.

Sono stati riscontrati, gonatotossicità (perdita di cellule testicolari) e nefrotossicità (uremia, degenerazione cellulare) irreversibili, mielotossicità (anemia, neutropenia, linfocitopenia) e tossicità gastrointestinale (necrosi delle cellule della mucosa) reversibili.

Ulteriori studi hanno dimostrato che ganciclovir è mutageno, carcinogeno, teratogeno, embriotossico e aspermatogeno (cioè altera la fertilità maschile) e soppressore della fertilità femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Povidone K30

Crospovidone

Cellulosa microcristallina

Acido stearico.

Rivestimento della compressa

Rosa opadry 15B24005 contenente:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Ferro ossido rosso (E172)

Polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura di polipropilene a prova di bambino e con incluso un batuffolo di cotone.

Confezione: un flacone contiene 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A - Piazza Durante , 11 – 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“450 mg compresse rivestite con film” 60 compresse A.I.C. n. 035740012

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 agosto 2003

Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del